

**Fast buccal tablet.****Publication number:** JP4502318 (T)**Publication date:** 1992-04-23**Inventor(s):****Applicant(s):****Classification:**

**- International:** *A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; A61K31/135; A61K9/00; A61K9/20; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K38/00; A61K45/00; A61K47/26; A61K9/20; (IPC1-7): A61K9/20; A61K31/135; A61K31/275; A61K31/40; A61K31/46; A61K31/48; A61K31/495; A61K31/565; A61K31/57; A61K37/02; A61K45/00; A61K47/26*

**- European:** A61K9/00M18B

**Application number:** JP19890501287 19891128**Priority number(s):** US19880278099 19881130**Also published as:**

 EP0371466 (A1)  
 ZA8909070 (A)  
 US5073374 (A)  
 WO9006136 (A1)  
 NZ231570 (A)

more &gt;&gt;

Abstract not available for JP 4502318 (T)

Abstract of corresponding document: **EP 0371466 (A1)**

A fast dissolving buccal tablet for administering a medicament includes the active ingredient, a lubricant and a water soluble sugar, such as sorbitol, combined such that the buccal tablet dissolves in about one minute.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

⑩ 公表特許公報(A)

平4-502318

⑩ 公表 平成4年(1992)4月23日

⑩ Int. Cl.<sup>3</sup>

識別記号

庁内整理番号

審査請求 未請求

A 61 K 9/20  
31/135  
31/275

U

7624-4C  
8413-4C  
8413-4C※

予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全4頁)

⑩ 発明の名称 速効性パツカル錠

⑩ 特 願 平2-501287

⑩ 出 願 平1(1989)11月28日

⑩ 翻訳文提出日 平3(1991)5月30日

⑩ 国 際 出 願 PCT/US89/05260

⑩ 国際公開番号 WO90/06136

⑩ 国際公開日 平2(1990)6月14日

優先権主張 ⑩ 1988年11月30日⑩ 米国(US) ⑩ 278,099

⑩ 発 明 者 マツカーディ、ジョン・エイ

アメリカ合衆国フロリダ州33161、ビスケイン、ハンドレッドトゥ

エンティファースト・ストリート 630 ノース・イースト

⑩ 出 願 人 シェリング・コーポレーション

アメリカ合衆国ニュージャージー州07033、ケネルワース、ギャロ

フビング・ヒル・ロード 2000

⑩ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

⑩ 指 定 国 AT(広域特許), A, U, B, B, E(広域特許), B F(広域特許), B G, B J(広域特許), B R, C F(広域特許), C G(広域特許), C H(広域特許), C M(広域特許), D E(広域特許), D K, E S(広域特許), F 1, F R(広域特許), G A(広域特許), G B(広域特許), H U, I T(広域特許), J P, K P, K R, L K, L U(広域特許), M C, M G, M L(広域特許), M R(広域特許), M W, N L(広域特許), N O, R O, S D, S E(広域特許), S N(広域特許), S U, T D(広域特許), T G(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

1. 速効性製剤を含む医薬用パツカル錠。
2. パツカル錠の速効性製剤がソルビールである請求項1記載の医薬用パツカル錠。
3. 医薬上許容しうる錠剤所をさらに含む、請求項1若しくは2のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
4. 錠剤所がステアリン酸マグネシウム若しくはデシル硬脂酸ナトリウムから選択される、請求項1記載の医薬用パツカル錠。
5. 錠剤所がデシル硬脂酸ナトリウムである、請求項1、2若しくは4のいずれかに記載の医薬用パツカル錠。
6. 活性成分としてキニド、エストラゲン、プログステロン、甲狀腺ホルモン、グルココルチコイド、エストロゲン、エストロゲン誘導体、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子薬品、フィソステグミン、スコブラミン、ペラバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の医薬用パツカル錠。
7. 活性成分と速効性製剤を混合することを含む、医薬用パツカル錠の製造方法。
8. 速効性製剤がソルビールである、請求項1記載の方法。
9. 医薬上許容しうる錠剤所をさらに含むことを含む、請求項1若しくは8のいずれかに記載の方法。
10. 医薬上許容しうる錠剤所がステアリン酸マグネシウム若しくはデシル硬脂酸ナトリウムである、請求項1記載の方法。
11. 活性成分がエストラゲン、エストロゲン誘導体、プロモクリプタン、組換え性ペプチド及び小分子薬品、フィソステグミン、スコブラミン、ペラバールを含む、請求項1、2若しくは4記載の方法。
12. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠。
13. 實質的に上述に述べられている医薬用パツカル錠の製造方法。

明 細 書

速効性パツカル錠

発明の要旨

本発明は、ソルビールを必須成分とする錠剤所及び錠剤所と混合させた、速効性の活性成分を含むパツカル錠に関する。本錠剤は、予期せぬような速効に迅速な溶解をもたらす、速効性の錠剤所と混合した中から溶解を与える。

発明の詳細

本錠剤は、活性成分のパツカル錠と用剤所とに関する。他の錠剤所(錠剤所)方式による錠剤で低バイオアベイラビリティを示さない活性成分については(錠剤所と用剤所の間の混合の中へ)パツカル錠と混合して用剤である。このバイオアベイラビリティの低さは、薬物を溶解する際の溶解度の低さや溶解による分解あるいは吸収による分解、若しくは胃腸管から吸収された後の溶解による初期溶解速度が原因と考えることができる。このような薬物の例には、エストラゲン、例えばエストラジオール及びその塩、及びそのバリエーション、ジメチルキニド若しくはプロピルキニドの誘導体、プログステロン及び関連化合物等のプログステン、アンドロゲン及びステロイド等のステロイド類、プロプラノール、甲狀腺ホルモン、ホルモン及びホルモン受容体、フェンタニール及びフェンタニール等の鎮痛剤、エストロゲン誘導体(片断化剤)：プロモクリプタン(パーキンソン病治療)：インシュリン及びACTH等の組換え性ペプチド及び小分子薬品：フィソステグミン、スコブラミン、ペラバール、及びゴロバールがある。良好な錠剤バイオアベイラビリティを持つ化合物をパツカル錠とすることも可能であるが、通常そのような薬物は錠剤所と混合されず、錠剤所、エストラジオールのパツカル錠と非常に高い溶解速度をもたらす、濃度はその錠剤所と混合する。これは錠剤所におけるエストラジオールの溶解速度をなすものであり、それゆえに比較的一定な量のパツカル錠をもちた錠剤所とより改善されている。エストラジオール等のステロイドの錠剤所は、活

性成分が錠剤層から吸収された後直ちに肝臓中で分解されるために実用ではない。

他、次のパッカル錠方は、活性成分を持続的に放出させ、それにより投与形態の崩壊による活性成分の急下しを防ぐように設計されている。他のパッカル錠方には、パッカル錠の崩壊を早めるように崩壊剤を使用するものがある。そのような崩壊剤には、コーンブラム及びストロバク (Korblum and Stosack)、ジャーナルオブファーマシューティカルサイエンス (J. Pharm. Sciences), 62巻、第43-49頁、1973年；米国特許第1,380,171号；カーン及びルーク (Khan and Luke)、マニファクチャリング・ミストン・ド・エアー・ノズル (Mfg. Chemist & Aerosol News), 1976年1月；及びカーン及びルーク (Khan and Rao)、ジャーナルオブファーマシューティクス・アンド・ドファーマコロジー (J. Pharm. Pharmacol.), 28巻、第431-436頁、1976年に開示されているように、ポリビニルピロリドン、デンプン、アルギン酸、カルメルセル、及びカルボキシメチルセルロースカルボキシメチルセルロースナトリウムデンプン、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムである。

本発明は、活性成分がパッカル錠層を通じて予め定められた速度で放出する速効パッカル錠方を教示した。パッカル錠方からのこのような迅速な放出は、血中レベルの急激な上昇をなし導けるための大用量の投与に役立つ。さらに予見せぬことに、該パッカル錠からの薬物の迅速な放出は、他のパッカル錠において薬物が投与形態のままで残すのを防ぐために必要な緩衝剤を不必要にする。そのような緩衝剤含有パッカル錠は、例えば、米国特許第4,755,386号、米国特許第4,053,684号、米国特許第4,292,299号、及び米国特許第4,226,648号に開示されている。

#### 典型的投与量例

本発明の活性成分パッカル錠方は以下の2成分を主成分として含むことができる。パッカル錠が可能な活性成分 (以下、医薬上許容しうる緩衝剤、及び崩壊剤を含む可能な可能性投与形態)。

該可能な投与形態は通常、ストロース石又はラクトース等の錠である。好ましい錠はツルビートル、特に約80ないし100パーセントの範囲の量のツルビートル N

| 質量%  | 成分                        | 量       |
|------|---------------------------|---------|
| 0.1  | エストラジオール、H <sub>2</sub> O | 2.0 g   |
| 99.9 | ツルビートル N                  | 199.0 g |
| 100  | ツルビートル N                  | 10.0 g  |

約1000 PSIの圧縮圧を用いて、約0.05 g/錠の重量の錠剤を製造する。本パッチから約20,000錠が得られ、これらは投与時には約1分以内に崩壊する。該錠剤の崩壊は約1/10インチである。

#### 実施例1

先の実施例1に述べた方法を用いて、下記の表1に記載する錠剤層を用いてパッカル錠を製造する。各錠剤操作は、500、1000及び1200 PSIの圧縮圧で実行する。インピット・崩壊試験の結果では、各錠方から約1分以内に崩壊するパッカル錠が製造されることが示されている。下記のツルビートルの量は、活性成分が迅速であるように減らされるべきでない。例えば、エストラジオールの通常量は0.2重量%であるため、ツルビートルの量は0.2%減らされることになる。例えばスコバリン等の異なる活性成分を用いる場合、ツルビートルの全重量はそれに応じて減らされる。

| 成分       | 質量%      | 成分       | 質量%      |
|----------|----------|----------|----------|
| ツルビートル N | エストラジオール | ツルビートル N | エストラジオール |
| (% W/W)  | (% W/W)  | (% W/W)  | (% W/W)  |
| 99.9     | 0        | 2.0      |          |
| 99.9     | 0        | 2.0      |          |
| 99.8     | 0.2      | 1.0      |          |
| 99.8     | 0.2      | 2.0      |          |
| 99.8     | 0.2      | 3.0      |          |
| 99.5     | 0.5      | 1.0      |          |

、及び/又はスプレードライドツルビートルである。該可能性投与形態には、薬水性活性成分のツルビートルも含まれる。このようなツルビートルには薬液付着で崩壊する錠及び薬液付着錠がある。この考え方は、昇降性投与中のツルビートル可能性により、あるいは該可能性投与物をその中にまんだ、体腔付着で崩壊する錠を有することにより、若しくはそのような昇降性投与及び錠を組み合わせるものを用いることにより、若しくはそのような昇降性投与物を改善するためにこれらにツルビートルを用いるというものである。異なる昇降性投与にはブルコニップ、トリーマン錠、ラウゼル錠ナトリウム等があり、適切な投与媒体には種々のポリエチレングリコール、低粘度グリセリン F (好ましくは約25ないし45の粘度を持つ) 及び種々の緩衝剤があり、これらは当業者には知られている。

本発明の活性成分パッカル錠方を使用される錠剤層は、スチアリン酸ナトリウム若しくはツルビートル錠ナトリウム等の通常のいずれの崩壊層でもよい。一般に、錠剤層は水溶性であることが望ましい。そこで、好ましい錠剤層は約1ないし10パーセントの範囲の量のツルビートル錠ナトリウムである。

本発明において有用な活性成分としては本発明の書面で述べたものがある。全重量は、所定の錠剤に対して定められる用量に応じて異なる。活性成分としてエストラジオールを用いる場合は、1錠あたり約50マイクログラムないし約2ミリグラムの範囲の量で用いる。

本発明の錠方は、単に結合を形成して完全に、錠層を必要とする錠剤層に圧縮することにより製造することができる。望ましい典型的錠剤は約1分の1インチ (0.635 cm) の直径と約0.05インチ (0.127 cm) の厚みを持ち、投与時には約30秒ないし約5分、好ましくは約1分以内に崩壊するようなものである。

本発明を、以下の非限定例により具体的に説明する。

#### 実施例1

以下の成分を種々のパッチV型プレッダーを用いて製造し、約5ないし10分程度溶ける。

| 成分      | スプレードライド | スチアリン酸  | ツルビートル  |
|---------|----------|---------|---------|
| (% W/W) | (% W/W)  | (% W/W) | (% W/W) |
| 99.8    | 0        | 2.0     |         |
| 99.5    | 0.5      | 2.0     |         |

上記の錠方及び崩壊データに基づけば、ここに述べた典型的パッカル錠はパッカル錠が可能な活性成分を約1分以内にそのような錠剤が必要となる錠剤に対して放出するであろう。

ここに述べた錠剤に比べて活性成分を含有する、水溶性パッカル錠を口腔内の錠剤層の中に入れて溶解させるだけでよい。薬物は溶解後、全身に放出される。

薬物のこのような迅速な放出は、作用の迅速な開始が求められる場合に特に重要である。例えば、痛みや鬱鬱による不快感を和らげるためのスコバリンの迅速な放出は好ましい用途の1つである。同時にエストラジオールの迅速な放出は、得られる薬物動態が自然に起こる女性ホルモンの変化と一致を維持するという点において重要である。

本発明の錠剤は錠剤及び錠方の好ましい例を上に示したが、本発明はそれらに限定されるものではなく、むしろ以下の請求の範囲に定義される。



第1頁の続き

⑤Int.Cl.<sup>8</sup>

| 識別記号   |        | 庁内整理番号  |
|--------|--------|---------|
| A 61 K | 31/40  | 7475-4C |
|        | 31/46  | 7252-4C |
|        | 31/48  | 7252-4C |
|        | 31/495 | 7252-4C |
|        | 31/565 | 7252-4C |
|        | 31/57  | 7252-4C |
|        | 37/02  | 8317-4C |
|        | 45/00  | 8415-4C |
|        | 47/26  | 7624-4C |
|        | B      |         |